

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

08 JUN 2005

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年7月15日 (15.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/058785 A1

(51) 国際特許分類: C07H 1/00, 3/02, C07D 307/33

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/016567

(22) 国際出願日: 2003年12月24日 (24.12.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2002-377740  
2002年12月26日 (26.12.2002) JP

299-0265 千葉県 袖ヶ浦市 長浦 580-32 三井化学株式会社内 Chiba (JP). 安藤 知行 (ANDO, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒299-0265 千葉県 袖ヶ浦市 長浦 580-32 三井化学株式会社内 Chiba (JP). 高橋和彦 (TOGASHI, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒299-0265 千葉県 袖ヶ浦市 長浦 580-32 三井化学株式会社内 Chiba (JP).

(81) 指定国 (国内): CN, DE, GB, JP, KR, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

規則4.17に規定する申立て:

— USのための発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三井化学株式会社 (MITSUI CHEMICALS, INC.) [JP/JP]; 〒105-7117 東京都 港区 東新橋一丁目5番2号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 梅谷 豪毅 (UMETANI, Hideaki) [JP/JP]; 〒299-0265 千葉県 袖ヶ浦市 長浦 580-32 三井化学株式会社内 Chiba (JP). 小松 弘典 (KOMATSU, Hironori) [JP/JP]; 〒

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 2-DEOXYALDOSE COMPOUND

(54) 発明の名称: 2-デオキシアルドース類の製造法

(57) Abstract: A process for industrially producing a 2-deoxyaldose compound. The process is superior in yield and volume efficiency to known production processes and the operation thereof is easy. The process comprises: reducing a compound represented by the general formula (I), e.g., 2-keto-3-deoxygluconic acid, with the aid of a metal such as palladium by the catalytic hydrogenation method or reducing a compound represented by the general formula (I), e.g., 2-keto-3-deoxygluconic acid, with a hydride reducing agent in a solvent used in an amount up to 30 times by weight the amount of the compound to thereby synthesize 2-keto-3-deoxyaldonic acid; and decarboxylating the 2-keto-3-deoxyaldonic acid to obtain a 2-deoxyaldose compound. The process is excellent from the standpoints of profitability and efficiency.

(57) 要約: 本発明は従来知られている製法よりも収率や容積効率が優れ、操作が簡便である2-デオキシアルドース類の工業的製法を提供するを課題とする。一般式(I)で表される2-ケト-3-デオキシグルコン酸等の化合物に対してパラジウム等の金属を用いて接触水素化法により還元して、又は一般式(I)で表される2-ケト-3-デオキシグルコン酸等ラジウム等の金属を用いて接触水素化法により還元して、2-ケト-3-デオキシアルドンを合成し、該2-ケト-3-デオキシアルドンを脱炭酸して2-デオキシアルドース類を得る。本発明の方法は経済的、効率的に優れた方法である。

WO 2004/058785 A1

## 明 細 書

## 2-デオキシアルドース類の製造法

## 技術分野

本発明は、2-デオキシアルドース類の製造法に関するものである。

## 背景技術

糖類を合成する際に、目的とする反応を進行させるために、化合物中に含まれる水酸基に保護基を付した製造法が数多く見受けられる。2-デオキシアルドース類の合成においても、アシル基やアセタール類で水酸基を保護した合成法が報告されているが、脱保護や精製を要するため工程数が増えてしまうので工業的製造法として好ましくない。従って、保護基を使用しない製造ルートは工業的製造法として有利であると考えられる。このような観点から代表的な従来技術の例として、グルコースをアルカリ分解、続く酸性化によってメタサッカリン酸ラク톤を得た後に、加水分解、さらに鉄による分解反応にて2-デオキシリボースを得る方法が挙げられる(J. Am. Chem. Soc., (1954), 76巻, 3541頁)。しかしながら、グルコースのアルカリ分解は非常に反応系が複雑でありメタサッカリン酸までの収率が低い。そのために2-デオキシリボースまでの通算収率は約5%しかなく、工業的製造法としてとても満足できるものではない。

一方、本発明の還元工程で得られるメタサッカリン酸などの3-デオキシアルドン酸類の公知技術に関しては、Acta Chim. Scand., (1981), B35巻, 155頁などに例示されるD-グルコノ-1, 5-ラクトンなどから合成する方法が知られているが、水酸基の保護化が必要であることから、これも工業的製造法として好ましいものではない。また、2-ケト-3-デオキシD-α-グルコン酸カリウムを水素化ホウ素ナトリウムによって還元する方法もCarbohydr. Res., (1983), 115巻, 288頁に例示されている。こ

の方法の問題点としては、高価である上に、分解して水素を発生する水素化ホウ素ナトリウムを大過剰（2-ケト-3-デオキシ-D-グルコン酸カリウムに対して11.5当量）使用するので、安全性や経済性に関して満足できるものではないことが挙げられる。また、2-ケト-3-デオキシ-D-グルコン酸カリウムに対して2000重量倍の水を使用しており、容積効率が非常に悪いため工業的製造法としてとても満足できるものではない。一方、収率に関しては、生成物であるメタサッカリン酸に関する記載はなく不明であった。

### 発明の開示

本発明の課題は、2-デオキシアルドース類に関して、収率が優れ、操作が簡便である工業的製法を提供することである。

本発明者らは上記課題に対して、メタサッカリン酸等の3-デオキシアルドン酸類が無保護反応で収率良く得られれば、2-デオキシアルドース類が効率よく合成できると考え鋭意検討した。

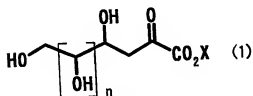
その結果、公知の方法によって入手可能である2-ケト-3-デオキシアルドン酸が酸性条件下においてラクトン体との平衡状態にあり、さらに接触水素化を行うと3-デオキシアルドン酸類に収率良く変換可能であることを見出した。

一方、Carbohydr. Res., 115巻, (1983), 288頁に記載されているような2-ケト-3-デオキシ-D-グルコン酸(以下KDGと略す)を水素化ホウ素ナトリウムで還元する場合、工業的製造法とするため、生産性を向上すべく容積効率を高めて反応を行うと、水素化ホウ素ナトリウムを添加する際に大きな発熱が観測されて安全性が確保し難いことが判明した。さらに鋭意検討を重ねると、KDGがアルカリ条件下では熱に不安定であり、収率低下の一因となっていることが判明した。そこで、上記課題を克服すべく検討した結果、水素化ホウ素ナトリウム等のヒドリド還元剤を分割装入あるいは滴下するなどして、反応熱を抑制すれば、高濃度で反応が収率よく進行することを見出した。驚くべきことに、高濃度で反応を行った場合には、水素化ホウ素ナトリウム等のヒドリド還元剤をヒドリド換算にして1当量付近まで低減することが可能であることを

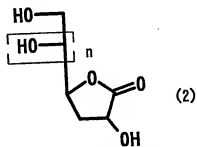
見出した。水素化ホウ素ナトリウム等のヒドリド還元剤の使用量低減による工業的製造上の利点は非常に大きく、安全性や経済性の効果のみならず、ホウ酸などの副生物が抑制できるために、後処理工程や環境に対する負荷が低減される。このようにヒドリド還元剤でも、接触水素化と同様に無保護で2-ケト-3-デオキシアルドン酸から3-デオキシアルドン酸類へ収率良く変換できることを見出した。

すなわち本発明は以下のとおりである。

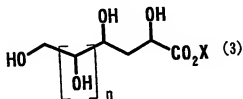
[1] 一般式(1)



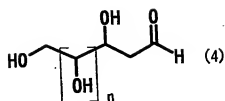
(式中、Xは水素原子、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。nは0または1を表す)で表される化合物から、一般式(2)



(式中、nは前記の通り)および/または、一般式(3)



(式中、X, nは前記の通り)で表される化合物へ還元する工程と、一般式(2)および/または一般式(3)で示される化合物から、一般式(4)



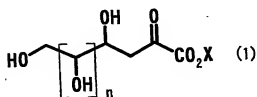
(式中、 $n$  は前記の通り) で表される化合物への脱炭酸工程の 2 つの工程からなる一般式 (4) で示される化合物を製造する方法。

[2] 還元工程を接触水素化で行う [1] に記載の方法。

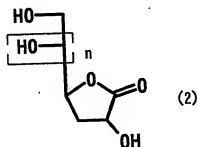
[3] 還元工程をヒドリド還元剤を用いて行う [1] に記載の方法。

[4] 還元、脱炭酸の 2 工程をいずれも水溶媒中で行う [1] ~ [3] の何れか一項に記載の方法。

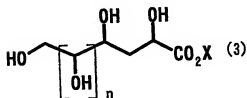
[5] 一般式 (1)



(式中、 $X$  は水素原子、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。 $n$  は 0 または 1 を表す) で表される化合物を接触水素化により、一般式 (2)



(式中、 $n$  は前記の通り) および/または、一般式 (3)

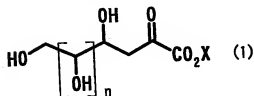


(式中、 $X$ 、 $n$  は前記の通り) で表される化合物へ還元する方法。

[8] 酸性条件下で接触水素化を行う [5] に記載の方法。

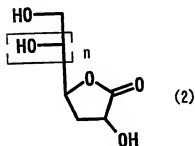
〔7〕 接触水素化に活性炭担持パラジウムを使用する〔6〕記載の方法。

〔8〕 一般式（1）

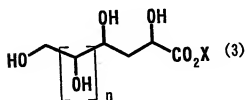


（式中、Xは水素原子、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。nは0または1を表す）で表される化合物を一般式（1）で表される化合物の30重量倍以下の溶媒中で、ヒドリド還元剤を用いて、一般式（2）〔化9〕

〔化9〕



（式中、nは前記の通り）および／または、一般式（3）



（式中、X, nは前記の通り）で表される化合物へ還元する方法。

〔9〕 還元剤を分割装入または滴下で装入し、30℃以下で反応を行う〔8〕に記載の方法。

〔10〕 還元剤に水素化ホウ素ナトリウムを用いる〔8〕又は〔9〕に記載の方法。

〔11〕 水溶媒中で反応を行う〔5〕～〔10〕の何れか一項に記載の方法。

接触水素化は活性炭に担持された金属（パラジウム等）を使用できるので、容易に回収して再利用することが可能であり、一方ヒドリド還元剤による還元においても少量の還元剤で収率良く反応ができるので、どちらも安全性や経済性へ効果があり、産業上の廃棄物も少ないという利点を有している。

さらに、いずれの方法で得られた3-デオキシアルドン酸類を含む反応溶液においても、無保護反応にもかかわらず収率良く得られるため、次工程の脱炭酸工程への負荷が軽減されており、特別な精製操作なしでも収率良く2-デオキシアルドース類に変換することが可能である。

さらに容積効率にも優れ、還元工程と脱炭酸工程の両工程を水溶媒で反応が行えるなどの利点を有するため、本発明の方法は経済性、安全性、生産性に優れているので工業的製造法として有用である。

また、本発明の方法は2-ケト-3-デオキシグルコン酸より1炭素短い2-ケト-3-デオキシキシロン酸等でも同様に反応が進行し、医薬品または中間体原料として有用な炭素数5の2-ケト-3-デオキシアルドン酸類や2-デオキシシテロース類の製造法としての応用性を有している。

本発明は、公知の方法によって入手可能である2-ケト-3-デオキシアルドン酸を無保護で接触水素化法もしくはヒドリド還元剤による還元法からなる還元工程により、3-デオキシアルドン酸類へ収率良く誘導し、次いで脱炭酸工程により2-デオキシアルドース類に変換して、良好な収率かつ簡便な操作で2-デオキシアルドース類が製造することを最も主要な特徴とする。

本発明によると、2-デオキシアルドース類が簡便な操作で収率よく得ることができる。即ち、本発明の接触水素化またはヒドリド還元剤による還元により3-デオキシアルドン酸類が高収率で得られ、精製することなしに脱炭酸工程を経て2-デオキシアルドース類へ変換することが可能である。こうした方法は、工業的製造法として有利である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

出発原料の一般式(1)で表される2-ケト-3-デオキシアルドン酸について以下に説明する。

一般式(1)中において、Xにおけるアルカリ金属、アルカリ土類金属は特に限定されることはない。アルカリ金属の具体例としては、リチウム、ナトリウム、カリウムなどが、アルカリ土類金属についてはマグネシウム、カルシウム、バリウムなどが挙げられる。

水酸基の立体については特に限定されない。例えば、nが1の場合は、2-ケト-3-デオキシグルコン酸、2-ケト-3-デオキシマンノン酸、2-ケト-3-デオキシガラクトン酸、2-ケト-3-デオキシグロン酸、2-ケト-3-デオキシイドン酸、2-ケト-3-デオキシタロン酸、2-ケト-3-デオキシアロン酸、2-ケト-3-デオキシアルトロン酸、nが0の場合は、2-ケト-3-デオキシキシロン酸などが挙げられ、D系列とL系列どちらも含まれる。

一般式(1)で表される化合物は、1) Methods Enzymol., 41巻, 99頁やMethods Enzymol., 42巻, 301頁などに記載の方法によりグルコン酸、キシロン酸、アラボン酸、フコン酸、ガラクトン酸などの原料から酵素または微生物などによる脱水反応、2) Carbohydr. Res., (1983), 115巻, 288頁などに記載の酵素による酸化反応、3) J. Am. Chem. Soc., (1996), 118巻, 2117頁などに記載の酵素によるアルドール反応、4) J. Carbohydr. Chem., (1991), 10巻, 787頁やCarbohydr. Res., (1995), 275巻, 107頁などに記載の保護基を用いた合成化学的方法など公知の方法により得ることができる。

また、本発明の方法は水溶媒でも実施できるので、例えば酵素反応などにより得られた一般式(1)で表される化合物を含む水溶液を直接または除タンパク等の処理を必要に応じて行った後、単離等の操作をすることなく本発明の反応原料として供することも可能である。

また、一般式(1)で表される化合物例えば2-ケト-3-デオキシ-D-グルコン酸は、溶液中で水酸基とカルボニル基が分子内で縮合した環状構造の平衡状態にあることが知られている[J. Carbohydr. Chem., (19



91), 10巻, 787頁に記載]。本発明では、このような環状構造の異性体も含まれる。

次に還元工程のうち接触水素化法について説明する。

接触水素化法に使用される金属触媒の金属としては、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、白金、ニッケル（ラネーニッケル）などが挙げられる。これらの金属は、それ自体金属触媒として使用してもよいし、金属酸化物、金属塩化物などの塩の形で用いてもよい。

使用する金属触媒の量は反応が進行する量であれば特に限定されることはないが、経済的観点から一般式（１）で表される化合物に対して 0.1～30重量%が好ましい。

金属触媒の再利用を考慮した場合、本発明の方法に使用される金属触媒は金属を担体に担持させたものを使用することが好ましい。担体に金属を担持させた金属触媒を用いる場合、用いる担体としては、活性炭、 $\text{SiO}_2$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{BaSO}_4$ 、 $\text{TiO}_2$ 、 $\text{ZrO}_2$ 、 $\text{MgO}$ 、 $\text{ThO}_2$ 、ケイソウ土などが挙げられる。担体に担持させる金属の量は任意であるが、担体に対して 0.1～30重量%の範囲である。

経済性、入手の容易さなどから活性炭に担持されたパラジウムが好ましい触媒の一例として挙げられる。

本発明の接触水素化で、反応系内の水素圧力は特に限定されることはなく、常圧でも加圧でもよい。

接触水素化反応の反応温度は 20℃以上溶媒の沸点以下、好ましくは 40℃以上溶媒の沸点以下である。

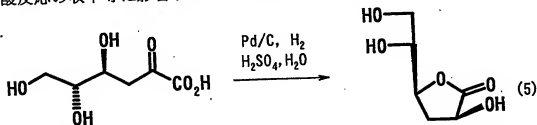
接触水素化反応に使用する溶媒は該反応が進行するものであれば特に限定されることはないが、一般式（１）で表される化合物を溶解するものが好ましく、例えば、水、アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類などがあげられ、任意に水を含有することができる。

一般式（１）で示される化合物の接触水素化反応は酸性条件下で行われることが好ましい。酸性は、一般式（１）のカルボン酸残基（ $\text{X}=\text{H}$ の場合）や後述する酸類の添加によって調整される。用いられる酸類としては、有機酸、無機酸、

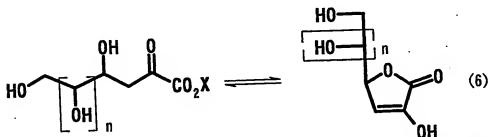
陽イオン交換樹脂が挙げられる。有機酸の具体例としては、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。無機酸としては、塩酸、硫酸、磷酸などである。また、上記の有機酸や無機酸の添加によって反応速度が促進されることがある。使用量に関しては、反応液の液性がpH 5以下、好ましくはpH 3以下になるように添加すればよい。

接触水素化終了後に3-デオキシアルドン酸類として、一般式(2)で表される化合物と一部加水分解された一般式(3)で表される化合物との混合物で得られることがある。また、一般式(2)では、1, 4-ラクトン以外に1, 5-ラクトンの場合も含まれる。

一般式(2)で表される化合物において $\alpha$ 位水酸基の立体については特に限定されないが、例えば式(5)に示されるような立体選択性が得られる場合がある。これは、ラクトン環置換基の立体障害に起因すると考えられるが、後工程の脱炭酸反応の収率等に影響するものではない。式(5)



また、酸性条件下一般式(1)で示される化合物は式(6)に示されるラクトンの平衡にあり、ラクトン体に誘導後、接触水素化反応を行うこともできる。式(6)



例えば、ラクトン体は、一般式(1)で表される化合物を酸性条件下で40℃～溶媒の沸点以下で加熱することにより簡便に合成することができる。その際、減圧下で溶媒を留去することにより、収率よく合成することができる。

この反応に使用する溶媒は一般式(1)で表される化合物を溶解するものが好ましく、前述のものと同じものが使用できる。ラクトン体を接触水素化して一般式(2)で表される化合物とする反応に関しては、使用する金属、水素の圧力については、上記方法と同様である。この場合、接触水素化反応の液性は反応が進行するものであれば特に限定されることはないが、アルカリ性ではラクトン体で表される化合物が加水分解されて一般式(1)で表される化合物になり収率が低下するので、中性もしくは酸性条件下が好ましい。酸性条件下で行う際は、有機酸や無機酸で酸性化を行うことができる。上記反応を酸性条件にするために使用される酸としては、前述と同じ酸類を挙げることができる。この場合の反応温度は、特に制限は無く溶媒の沸点以下であり、好ましくは10℃以上溶媒の沸点以下である。

次に、還元工程のうちヒドリド還元剤による還元について説明する。ヒドリド還元剤としては、水素化アルミニウム化合物および/または水素化ホウ素化合物などがあげられる。水素化ホウ素化合物としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムなどの水素化ホウ素アルカリ類が挙げられ、経済的な観点や取り扱い易さから、水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

溶媒は当該反応が進行するものであれば特に限定されることは無いが、一般式(1)で表される化合物を溶解するものが好ましく、安全面および経済面の観点から通常水が用いられるが、その他アルコール類などのプロトン性溶媒を使用することができ、任意に水を含有することができる。

還元剤の使用量は、一般式(1)で表される化合物に対してヒドリド換算で1当量(例えば水素化ホウ素ナトリウムの場合では0.25モル当量)以上あれば特に上限は限定されるものではないが、経済的観点からヒドリド換算で1当量以上4当量以下(水素化ホウ素ナトリウムの場合では0.25モル当量以上1モル当量以下)が好ましく、1当量以上2当量以下(水素化ホウ素ナトリウムの場合では0.25モル当量以上0.5モル当量以下)がより好ましい。

還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムの形状は特に限定されることはなく、粉末、粒状、40%水酸化ナトリウム水溶液に溶解されたものなど市販されているものをそのまま使用することが可能である。

水の重量倍数は、一般式(1)のXを水素に換算した重量に対しての値である。操作性から下限は2倍以上であり、上限については好ましくは30倍以下、より好ましくは15倍以下である。

反応温度は、水溶液が凍らない温度を下限とする。上限に関しては反応液のpHごとによって異なる。具体的には、pHが7以上11以下の場合には50℃以下が好ましい。更に好適には、30℃以下である。また、pHが11よりも大きい場合には、30℃以下が好ましく、更に好ましくは15℃以下である。また、15℃以下であればpHに依存することはない。反応温度の制御の方法は、反応容器の周囲を冷却する他に、例えば水素化ホウ素ナトリウム粉末を使用する場合に分割装入により、液状品の場合は滴下の速度によって制御することができる。

ヒドリド還元剤による反応生成物は、一般式(3)で表される3-デオキシアルドン酸が得られ、 $\alpha$ 位水酸基の立体については特に規定されない。

次に、脱炭酸工程でCe(III)による一般式(2)および/または一般式(3)で表される化合物から一般式(4)で表される化合物の合成方法について述べる。

還元工程が接触水素化の場合は反応終了後に金属触媒を除去して、一般式(2)および/または一般式(3)で表される化合物をそれ以上精製することなく、 $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3$ のようなCe(III)を使用して一般式(4)で表される化合物に変換することができる。接触水素化の溶媒に水を使用した場合には、溶媒置換を必要とすることなく、継続して水溶媒で反応を行うことができる。使用するCe(III)は2当量以上であり、経済的観点から2当量以上5当量以下が好ましい。この際に、硫酸をCe(III)に対して2当量以上添加することが好ましい。この際の反応温度は、20~70℃である。

次に、脱炭酸工程でヒドロキシラジカルにより一般式(2)および/または一般式(3)で表される化合物から、一般式(4)で表される化合物を得る方法について述べる。

接触水素化終了後に一般式(2)で表される化合物は、一部加水分解され一般式(3)で表される化合物との混合物で得られことがある。その際に、無機塩基

を使用することによって、一般式(3)で表される化合物に変換することができる。

加水分解に使用される無機塩基を例示すると、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カルシウム等が挙げられる。使用する当量は特に限定されないが、0.5~3当量が好ましい。

加水分解をする際の反応温度は特に制限がないが、-10~70℃が好ましい。

還元工程がヒドリド還元剤による還元の場合、一般式(3)で表される化合物が得られるので、そのまま精製することなく、以下に説明する脱炭酸工程に使用することができる。

一般式(3)で表される化合物は、ヒドロキシラジカルと反応させることによって、一般式(4)で表される化合物に変換することができる。

ヒドロキシラジカルは、金属と過酸化水素水と反応させることにより発生させることができる。金属の具体例としては、Fe(II)、Fe(III)、Ti(III)、Ti(IV)、Cu(I)、Cu(II)等が挙げられる。使用する当量は反応が進行する限りにおいて特に限定されることはないが、0.1~50mol%である。

使用する過酸化水素の量は反応が進行する限りにおいて特に限定されることはないが、好ましくは1~10当量であり、より好ましくは2~5当量である。

脱炭酸工程で得られる一般式(4)で示される2-デオキシアルドース類としては、D-2-デオキシリボースやL-2-デオキシリボース、D-2-デオキシシクロース、L-2-デオキシシクロース等の2-デオキシペントース類と(3R)-3,4-ジヒドロキシプタナールや(3S)-3,4-ジヒドロキシプタナール等の2-デオキシテトロース類等が挙げられる。

以下に実施例により、本発明を更に詳細に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[実施例1] 2-ケト-3-デオキシ-D-グルコン酸の接触水素化

2-ケト-3-デオキシ-D-グルコン酸(以下KDGと称する。)の10%水

溶液 5.0 g に 10%パラジウムカーボン（48%含水品）50 mg を加え、内温 48℃まで加熱した。水素気流下において9時間反応後、反応液をHPLC分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンが54%、メタサッカリン酸が26%の反応収率で得られた。

HPLC分析条件：ShodexAsahipackNH2-P50（昭和電工製）、50 mMリン酸水素ナトリウム水溶液、流速1 ml/分、検出UV 210 nm。

#### 〔実施例2〕KDGの接触水素化

硫酸を45  $\mu$ l 添加する以外は、実施例1と同様に反応を行った。HPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が92%の反応収率で得られた。

#### 〔実施例3〕KDGの接触水素化

硫酸を107  $\mu$ l 添加する以外は、実施例1と同様に反応を行った。HPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が96%の反応収率で得られた。

#### 〔実施例4〕KDGの接触水素化

KDGの30%水溶液6.3 gに、10%パラジウムカーボン（48%含水品）0.19 gを加え、内温48℃まで加熱した。水素気流下において20時間反応した後にHPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が84%の反応収率で得られた。

#### 〔実施例5〕KDGの接触水素化

硫酸を178  $\mu$ l 添加する以外は、実施例4と同様に反応を行った。HPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が89%の反応収率で得られた。

〔実施例 6〕 KDG ナトリウム塩の接触水素化

KDG ナトリウム塩 4.66 mmol e を含む水溶液 5.0 g に、硫酸 0.6 g、10%パラジウムカーボン（48%含水品）0.10 g を加え、内温 48℃ まで加熱した。水素気流下において 20 時間反応した後に HPLC にて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が 80% の反応収率で得られた。

〔実施例 7〕 KDG カリウム塩の接触水素化

KDG ナトリウム塩を KDG カリウム塩にする以外は、実施例 6 と同様に反応を行った。HPLC にて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が 82% の反応収率で得られたことが判明した。

〔実施例 8〕 パラジウムカーボンの再利用

KDG の 4.4% 水溶液 16 g に、硫酸 120  $\mu$ l、10%パラジウムカーボン（48%含水品）80 mg を加えて、水素気流下で反応した。反応液を HPLC にて分析すると、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が 77% の収率で得られた。この反応で使用したパラジウムカーボンを再利用（第 1 回目再利用）して、同様の反応を行った。HPLC にて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が 72% の収率で得られたことが判明した。以降同様の操作を繰り返すと、第二回目再利用では反応収率 78%、第三回目再利用では 75% であり、パラジウムカーボンが再利用可能であることが確認された。

〔実施例 9〕 5-（1,2-ジヒドロキシエチル）-3-ヒドロキシ-5H-フラン-2-オンの接触水素化

KDG カリウム塩（4.77 mmol e）を含む水溶液 5.0 g に 2 規定塩酸水溶液 5.0 g を加えて、80℃ で 2 時間反応した。次いで減圧濃縮をした後に、HPLC 分析したところ、5-（1,2-ジヒドロキシエチル）-3-ヒドロキシ-5H-フラン-2-オンが生成していることが確認できた。これに、水 5.

0 gと10%パラジウムカーボン(48%含水品) 0.2 gを加えて水素気流下で反応すると、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が反応収率61%で得られた。

[実施例10] D-2-デオキシリボースの合成

実施例1で得られた反応液に含まれるパラジウムカーボンを濾別後、37℃で水20 mlに硫酸セリウム(IV) 四水和物1.8 gと硫酸0.87 gを加えたものを滴下した。反応終了後、HPLCにて反応液を分析したところ、KDGからの通算収率は51%であった。

[実施例11] D-2-デオキシリボースの合成

KDGカリウム塩(5.73 mmol)を含む水溶液に、硫酸0.6 g、10%パラジウムカーボン(48%含水品) 0.1 gを50℃まで加熱し、水素気流下で反応した。反応終了後、パラジウムカーボンを濾別し、炭酸カルシウム0.67 gを加えた。析出物を濾別し、濾液に水酸化カルシウム0.42 gを加えた。さらに、炭酸ガスを吹き込み100℃まで加熱した後に、析出物を濾別した。ろ液に予め調製しておいた水1 mlに硫酸鉄(II) 七水和物9.6 mg、酢酸バリウム8.8 mgを加えたものを加えて、50℃に加熱した。さらに、30%の過酸化水素水0.4 gを30分間隔で3回加えた。反応終了後のHPLC分析結果から、D-2-デオキシリボースが反応収率47%で得られていた。生成物は無機塩をろ過で除去した後、アニリン0.33 gを加えて2-デオキシ-N-フェニル-D-リボシルアミンに誘導して分析した(KDGからの通算収率30%)。以下に分析値を示す。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO): 1.7-1.9 (2H, m), 3.4-3.7 (4H, m), 4.39 (1H, d), 4.6-4.7 (2H, m), 6.38 (1H, d), 6.5-6.7 (3H, m), 7.0-7.1 (2H, m).

[実施例12] 2-ケト-3-デオキシ-D-キシロン酸の接触水素化



KDGカリウム塩の代わりに2-ケト-3-デオキシ-D-キシロン酸のナトリウム塩を使用して、実施例7と同様に反応を行った。次に、反応液を酸性イオン交換樹脂(アンバーライト IR-120 PLUS)で処理した後に、0.55当量の水酸化カルシウムを加えて2時間攪拌した後に、炭酸ガスを中性になるまで通気した。熱時濾過後、濾液を濃縮して、(4S)-2, 4, 5-トリヒドロキシペンタン酸のカルシウム塩を収率81%で得た。以下に、分析値を示す。  
 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1.5-1.8 (2H, m), 3.2-3.5 (2H, m), 3.74 (1H, m), 4.06 (1H, m).

【実施例13】 3-デオキシ-D-arabino-ヘキソン酸カルシウムの合成

KDG (23.4 mmole) を含む水溶液14gに、10%パラジウムカーボン(48%含水量) 0.42gを加え、内温48℃まで加熱した。水素気流下において反応後、触媒をろ過で除いた。これに水酸化カルシウム(2g)を加えて1時間反応後、炭酸ガスを通じて中和した。熱ろ過後、析出した固体をろ取、乾燥して表題化合物4.2gを得た。旋光度の測定結果を以下に示す。

測定値:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -22.5^\circ$  (c 0.303,  $\text{H}_2\text{O}$ )

文献値:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22^\circ$  [Acta. Chem. Scand., B35巻, (1981), 155頁.]

その他の物性値を以下に示す。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1.7-1.8 (2H, m), 3.4-3.7 (4H, m), 4.0-4.1 (1H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 38.12, 63.52, 69.75, 70.49, 75.86, 182.93.

【実施例14】 KDGの水素化ホウ素ナトリウム還元およびKDG安定性

KDGカリウム塩 1.21g (5.61 mmole) を、水 10g (KDGに対して10倍) に溶解した。溶液のpHは7.3であった。続いて、粒状の水素化ホウ素ナトリウム 64mg (1.69 mmole: 0.3当量) を25℃

で加えると、反応温度が33℃まで上昇した。また、反応終了後のpHは10.8であった。反応終了後、HPLCにて観測すると、メタサッカリン酸の反応収率は94%であった。反応熱が著しいことが観測された。生成物であるメタサッカリン酸は安定であるが、KDGはpH、温度によってその安定性は異なる。反応を収率よく行うために、10倍量の水の存在下、KDGの熱に対する安定性を測定した。(表1)(表2)(表3)

[表1] pH7.0におけるKDGの残存率 (HPLCにて観測)

時間	25℃	50℃
2	101%	100%
4	100%	101%
21	100%	100%
24	101%	99%

[表2] pH8.5におけるKDGの残存率 (HPLCにて観測)

時間	25℃	50℃
2	100%	101%
4	99%	100%
21	101%	99%
24	100%	98%

[表3] pH10.5におけるKDGの残存率 (HPLCにて観測)

時間	25℃	50℃
2	102%	101%
4	101%	99%
21	100%	94%
24	101%	93%

これらの結果より、pH 7.0～10.5の範囲では、反応が安定に行えることが判明した。

【比較例1】

Carbohydr. Res., 115巻, (1983), 288頁と同様に調製したKDGカリウム塩0.25g (1.16mmole) 水溶液500g (KDGに対して2000倍の水に溶解) に対して、水素化ホウ素ナトリウム13mg (0.35mmole:0.3当量) を25℃で加えた。HPLCにて観測すると、メタサッカリン酸の反応収率は36%であった。

【実施例15】 pHが7以上11以下でのKDGの水素化ホウ素ナトリウム還元  
KDG 9.95g (55.85mmole) を、30gの水に溶解した。氷冷下で40重量%の水酸化ナトリウム水溶液にてpH8.6に調整した。続いて、粒状の水素化ホウ素ナトリウム634mg (16.76mmole:0.3当量) を3分割で加えて、反応温度を15℃以下に制御した。反応終了後のpHは10.3であった。HPLCにて観測すると、メタサッカリン酸の反応収率は95%であった。

【実施例16】 pH11以上でのKDGの水素化ホウ素ナトリウム還元とKDG安定性

40重量%の水酸化ナトリウム水溶液にてpH12.5に調整する以外は、実施例15と同様に15℃以下に制御して反応を行った。また、反応終了後のpHは13.1であった。HPLCにて観測すると、メタサッカリン酸の反応収率は96%であった。

ここで、10倍量の水の存在下、KDGの熱に対する安定性試験の結果を示す。

(表4)

[表4] pH12.0におけるKDGの残存率 (HPLCにて観測)

時間	4℃	25℃	50℃
2	101%	99%	61%
4	99%	95%	56%
21	100%	84%	—
24	98%	79%	—

この結果より、KDGは50℃で著しい分解が生じることがわかるので、反応中のpHが11より大きい場合は、反応温度を25℃以下に維持すれば、本実施例のごとく、収率良くメタサッカリン酸が得られることが判った。

#### [実施例17] KDGの水素化ホウ素ナトリウム還元 (液状品)

粒状の水素化ホウ素ナトリウムを3分割して装入するところを、12重量%の水素化ホウ素ナトリウムを含んだ40重量%水酸化ナトリウム水溶液を滴下する以外は、実施例15と同様に15℃以下に制御して反応を行った。反応後のpHは14.0以上であった。HPLCにて観測すると、メタサッカリン酸の反応収率は95%であった。

#### [実施例18] KDGの水素化ホウ素ナトリウム還元

KDG1.0g (5.61mmole)を、10gの水(10倍)に溶解した。40重量%の水酸化ナトリウム水溶液にてpH4.3に調整した。続いて、粒状の水素化ホウ素ナトリウム106mg (3.37mmole:0.5当量)を加えた。反応温度は24℃から30℃になった。また、反応終了後のpHは10.4であった。HPLCにて観測すると、メタサッカリン酸の反応収率は94%であった。

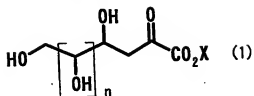
#### [実施例19] 2-ケト-3-デオキシ-D-キシロン酸の水素化ホウ素ナトリウム還元

KDGカリウム塩の代わりに2-ケト-3-デオキシ-D-キシロン酸ナトリウム塩を使用して、実施例13と同様に反応を行った。HPLC分析から(4S)-2, 4, 5-トリヒドロキシーペンタン酸の反応収率は93%であった。反応液を濃縮して得られた固体の分析結果を以下に示す。

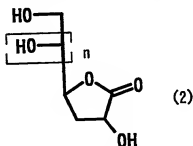
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1.5-2.0 (2H, m), 3.3-3.8 (2H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0-4.2 (1H, m).

## 請 求 の 範 囲

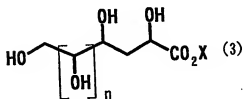
## 1. 一般式 (1)



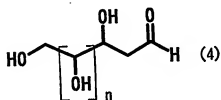
(式中、Xは水素原子、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。nは0または1を表す)で表される化合物から、一般式(2)



(式中、nは前記の通り)および/または、一般式(3)



(式中、X、nは前記の通り)で表される化合物へ還元する工程と、一般式(2)および/または一般式(3)で示される化合物から、一般式(4)

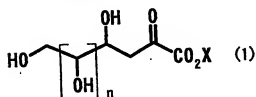


(式中、nは前記の通り)で表される化合物への脱炭酸工程の2つの工程からなる一般式(4)で示される化合物を製造する方法。

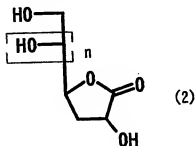
2. 還元工程を接触水素化で行う請求項1に記載の方法。
3. 還元工程をヒドリド還元剤を用いて行う請求項1に記載の方法。

4. 還元、脱炭酸の2工程をいずれも水溶液中で行う請求項1～3の何れか一項に記載の方法。

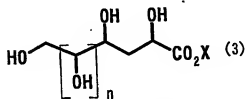
5. 一般式(1)



(式中、Xは水素原子、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。nは0または1を表す)で表される化合物を接触水素化により、一般式(2)



(式中、nは前記の通り)および/または、一般式(3)

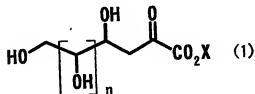


(式中、X、nは前記の通り)で表される化合物へ還元する方法。

6. 酸性条件下で接触水素化を行う請求項5に記載の方法。

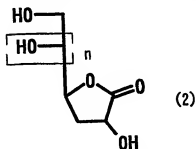
7. 接触水素化に活性炭担持パラジウムを使用する請求項6記載の方法。

8. 一般式(1)

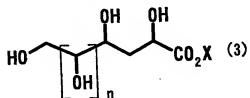


(式中、Xは水素原子、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を表す。nは0また

は1を表す)で表される化合物を一般式(1)で表される化合物の30重量倍以下の溶媒中で、ヒドリド還元剤を用いて、一般式(2)



(式中、nは前記の通り)および/または、一般式(3)



(式中、X、nは前記の通り)で表される化合物へ還元する方法。

9. 還元剤を分割装入または滴下で装入し、30℃以下で反応を行う請求項8に記載の方法。
10. 還元剤に水素化ホウ素ナトリウムを用いる請求項8又は9に記載の方法。
11. 水溶媒中で反応を行う請求項5～10の何れか一項に記載の方法。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16567

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07H1/00, 3/02, C07D307/33

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07H1/00, 3/02, C07D307/33

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93/02070 A1 (Japan Tobacco Inc.), 04 February, 1993 (04.02.93), Full text & JP 5-25152 A	1-11
Y	WO 92/14721 A1 (Japan Tobacco Inc.), 03 September, 1992 (03.09.92), Full text & JP 4-266880 A	1-11
Y	VEKEMANS, J.A.J.M. et al., Vitamin C and Isovitamin C Derived Chemistry. 3. Chiral Butenolides via Efficient 2,3-Didehydroxy- lations of L-Gulono, D-Mannono-, and D- Ribono-1,4-lactones, J.Org.Chem., 1988, Vol.53, No.3, pages 627 to 633	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
  - "E" earlier document but published on or after the international filing date
  - "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
  - "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
  - "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 February, 2004 (24.02.04)

Date of mailing of the international search report  
09 March, 2004 (09.03.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16567

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	STING, T.K.M. et al., Enantiospecific Synthesis of D-Mannono- $\delta$ -lactam from Vitamin C, JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, Chemical Communications, 1988, No.18, page 1221	1-7
Y	SORIANO, D.S. et al., CATALYTIC HYDROGENATION OF L-ASCORBIC ACID (VITAMIN C): A STEREOSELECTIVE PROCESS FOR THE PRODUCTION OF L- GULONO-1, 4-LACTONE, SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 1995, Vol.25, No.20, pages 3263 to 3265	1-6
Y	MADSON, M.A. et al., The oxidation of 3-deoxy-D-erythro-hexos-2-ulose ("3-deoxyglucosone") to 3-deoxy-D-erythro-2-hexulosonic acid ("2-keto-3-deoxy-D-gluconate") by D-glucose oxidase, Carbohydr.Res., 1983, Vol.115, pages 288 to 291	8-11
Y	Database CASREACT (STN), AN 62:59173, ZIMMER, H. et al., Derivatives of sugar dithioacetal.XXXV., 2-Deoxy-D-threopentose, preparation and dithioacetal formation, Chemische Berichte, 1964, Vol.97, No.12, pages 3536 to 3540	1-4

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H1/00, 3/02, C07D307/33

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H1/00, 3/02, C07D307/33

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 93/02070 A1 (日本たばこ産業株式会社) 1993.02.04、全文 & JP 5-25152 A	1-11
Y	WO 92/14721 A1 (日本たばこ産業株式会社) 1992.09.03、全文 & JP 4-266880 A	1-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日以前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.02.2004

国際調査報告の発送日

09.3.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C 9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) .	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	VEKEMANS, J.A.J.M. et al., Vitamin C and Isovitamin C Derived Chemistry. 3. Chiral Butenolides via Efficient 2,3-Didehydroxylations of L-Gulono-, D-Mannono-, and D-Ribono-1,4-lactones, J.Org.Chem., 1988, Vol. 53, No. 3, pages 627-633	1-7
Y	STING, T.K.M. et al., Enantiospecific Synthesis of D-Mannono- $\delta$ -lactam from Vitamin C, JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, Chemical Communications, 1988, No. 18, page 1221	1-7
Y	SORIANO, D.S. et al., CATALYTIC HYDROGENATION OF L-ASCORBIC ACID (VITAMIN C) : A STEREOSELECTIVE PROCESS FOR THE PRODUCTION OF L-GULONO-1,4-LACTONE, SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 1995, Vol. 25, No. 20, pages 3263-3265	1-6
Y	MADSON, M. A. et al, The oxidation of 3-deoxy-D-erythro-hexos-2-ulose ("3-deoxyglucosone") to 3-deoxy-D-erythro-2-hexulosonic acid ("2-keto-3-deoxy-D-gluconate") by D-glucose oxidase, Carbohydr. Res., 1983, Vol. 115, pages 288-291	8-11
Y	Database CASREACT (STN), AN 62:59173, ZIMMER, H. et al., Derivatives of sugar dithioacetal. XXXV., 2-Deoxy-D-threopentose, preparation and dithioacetal formation, Chemische Berichte, 1964, Vol. 97, No. 12, pages 3536-3540	1-4